

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 宮 本 景 子

主論文 1 編

xCT Inhibition Increases Sensitivity to Vorinostat in a ROS-Dependent Manner.

Cancers 12(4);827,2020

審 査 結 果 の 要 旨

ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(HDAC 阻害剤)が示す多彩な抗腫瘍メカニズムのひとつとして、活性酸素種(ROS)を誘導することで細胞死を引き起こすことが知られているが、臨床試験では、特に固形腫瘍においては、期待されたほど効果が得られていないのが現状である。

申請者は、ROS 消去機構の亢進が HDAC 阻害剤の感受性に関与するのではないかと考え、まず HDAC 阻害剤 vorinostat を用いて、ROS 消去物質であるグルタチオン(GSH)の細胞内レベルと vorinostat の感受性の関連について検証した。ヒト乳がん細胞株 MDA-MB-231 を用いて、培地中のグルタミン枯渇(Q(-))が細胞内 GSH 量に与える影響を検討したところ、Q(-)条件において、細胞内 GSH 量の減少を確認した。次に Q(-)条件下で vorinostat を処理したところ、ROS 及び sub-G1 分画の増加とコロニー形成の抑制を認めた。この結果から Q(-)が細胞内 GSH 量を減少させ、ROS を蓄積させることで、vorinostat の感受性を増強することが示唆された。次に細胞内 GSH の恒常性はシスチン・グルタミン酸トランスポーター(xCT)によって維持されることから、xCT の発現枯渇が vorinostat の感受性に及ぼす影響について検証した。siRNA による xCT 発現枯渇下において、Q(-)条件下と同様に、vorinostat による ROS、sub-G1 分画の増加及びコロニー形成の抑制を認めた。さらに公共データベース Cancer Dependency Map を用いて、様々ながん細胞株における xCT の発現と HDAC 阻害剤の感受性の相関について解析した結果、xCT の発現量と HDAC 阻害剤の感受性は逆相関することが示された。そこで、xCT 阻害活性を持つサラゾスルファピリジン(SASP)と vorinostat を併用することで、vorinostat の感受性が増強されるかについて検証した。MDA-MB-231 及びヒト大腸がん細胞株 HCT116 を用いて両剤を処理したところ、併用群では ROS、subG1 分画の増加及びコロニー形成の抑制を認めた。次に GSH の前駆体である N-アセチル-L-システインを添加したところ、両剤の併用で認めた細胞死はほぼ完全に消失し、この併用効果が GSH 及び ROS 依存性であることが示唆された。また ferroptosis 阻害剤 ferrostatin-1 及び liproxstatin-1 の添加にて、両剤の併用で認めた細胞死がキャンセルされたことから、この細胞死は ferroptosis であることが示唆された。

以上が本論文の要旨であるが、HDAC 阻害剤の感受性に GSH による ROS 消去機構が関与する新たな機序を見出し、また xCT が HDAC 阻害剤の新規感受性予測マーカーとなる可能性や、HDAC 阻害剤と xCT 阻害剤の併用療法が固形がん治療の新たな選択肢となりうることを示したものであり、医学上価値ある研究と認める。

令和 2 年 11 月 19 日

審査委員 教授 黒 田 純 也 ㊞

審査委員 教授 高 山 浩 一 ㊞

審査委員 教授 矢 部 千 尋 ㊞